

Participación del receptor LPA3 en el desarrollo de la placenta a término

Participation of LPA3 receptor in placenta development at term

*Micaela S. Sordelli, *Jimena S. Beltrame, Vanesa A. Cañumil y María Laura Ribeiro

Laboratorio de Fisiología y Farmacología de la Reproducción, CEFYBO, CONICET, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Micaela Sordelli

E-mail: micaelasordelli@yahoo.com.ar

Correspondencia: Laboratorio de Fisiología y Farmacología de la Reproducción, CEFYBO, CONICET, Facultad de Medicina. Paraguay 2155, piso 16, CABA.

Recibido: 24/10/2018 Aceptado: 24/1/2019

Conflicto de interés: las autoras declaran no tener conflicto de interés.

*Ambas autoras contribuyeron igualmente al desarrollo del trabajo.

Resumen

Objetivo: previo a la redacción del presente manuscrito hemos publicado estos resultados que hoy consideramos como antecedentes. El ácido lisofosfatídico promueve la decidualización en el útero de rata vía el receptor LPA3. Por lo tanto, el objetivo fue investigar la participación de LPA3 en el desarrollo de la placenta a término.

Materiales y métodos: un grupo de ratas Wistar en el día 5 de preñez recibió una dosis intrauterina de DGPP (antagonista de LPA3) o vehículo (control) y se las sacrificó en el día 21. Previamente describimos que este tratamiento aumenta la reabsorción embrionaria sin modificar el número de sitios de implantación. Por lo tanto, en los sitios controles fue posible discriminar la placenta, el útero y la decidua. En los sitios reabsorbidos se aislaron la unidad feto-placentaria, el útero y el botón decidual. Se realizaron estudios macroscópicos y microscópicos.

Resultados: no se observaron diferencias en la morfología histológica del útero proveniente de los sitios de implantación control y no reabsorbido frente a los reabsorbidos presentes en el cuerno tratado con DGPP. Las placentas control presentaron una arquitectura tisular conservada acorde con su edad gestacional. Sin embargo, las placentas de los sitios no reabsorbidos exhibieron una zona basal engrosada con un aumento en el contenido de glucógeno y de células gigantes. Las placentas de los sitios reabsorbidos presentaron una arquitectura totalmente desorganizada, con grandes depósitos de fibrina, núcleos picnóticos, extravasación eritrocitaria e infiltración con neutrófilos.

Conclusiones: la ablación farmacológica del receptor LPA3 durante la implantación embrionaria modula eventos relevantes, como la decidualización, que tienen consecuencias sobre la placentación y el desarrollo fetal, comprometiendo el éxito de la gestación.

Palabras clave: ácido lisofosfatídico, LPA3, implantación, decidualización, placentación.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2019; Vol. XXVI N° 1 Enero - junio de 2019: 1-11

Abstract

Objective: we previously observed that lysophosphatidic acid modulates decidualization in the rat uterus through LPA3 receptor. Therefore, the aim of this study was to investigate the role of LPA3 in placenta development at term.

Materials and methods: Wistar rats on day 5 of pregnancy received an intra-uterine dose of DGPP (LPA3 receptor antagonist) or vehicle (control). Rats on day 21 of gestation were sacrificed. Previously we described that this treatment induces embryonic resorption without changes in the number of implantations sites. Therefore, in the control horn, the placenta, the uterus and the decidua were extracted. In the DGPP horn, the feto-placental units, the uterus and the decidua were separated. Micro and macroscopic studies were performed.

Results: histological studies of the uterus show no morphological differences between control, non-resorbed and resorbed implantation sites. Placentas obtained from control sites, exhibited the typical architecture for their gestational age. However, placentas from not resorbed sites showed a wider basal zone with an increase in the glycogen content and the number of giant cells. Finally, placentas from resorbed sites displayed a completely disorganized structure with fibrin deposits, picnotic nuclei, erythrocyte extravasation and neutrophil infiltration.

Conclusions: the pharmacological ablation of LPA3 receptor during the window of implantation modulates primordial events as decidualization that has strong consequences in placentation and the well-being of the fetuses, thus affecting pregnancy outcome.

Key words: lysophosphatidic acid, LPA3, implantation, decidualization, placentation.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2019; Vol. XXVI N° 1 Enero - junio de 2019: 1-11

INTRODUCCIÓN

En la especie humana, sólo el 30% de los embriones fecundados logran implantarse, es decir que solo un tercio de los ciclos en los que hubo fecundación terminan en un embarazo. Estas cifras impactan en la salud materno-fetal si se tiene en cuenta que 300.000 mujeres mueren por año en el mundo debido a complicaciones

durante el embarazo y el parto¹. El 99% de estas muertes suceden en países en vías de desarrollo y en la mayoría de los casos podrían reducirse si se implementara un sistema preventivo de cuidados obstétricos. Además, la Declaración de las Naciones Unidas ha establecido como cuarto objetivo de desarrollo del milenio reducir la mortalidad infantil y como quinto, mejorar la salud materno-fetal².

En particular, en la Argentina se estima que la prevalencia de la infertilidad oscila entre el 10% y el 15% de la población en edad reproductiva y se calcula que un millón y medio de parejas tendrían dificultades para procrear en algún momento de su vida (Centro de Investigaciones en Medicina Reproductiva, CIMER). El Ministerio de Salud bonaerense informó que los hospitales provinciales reciben unas 5.000 consultas anuales por problemas de fecundidad, lo que pone de relevancia la imposibilidad de lograr un embarazo exitoso.

La implantación del embrión en la cavidad uterina implica eventos fisiológicos claves como la decidualización y el remodelado vascular, los cuales son fundamentales en la placentación y en el éxito de la gestación.

La formación de nuevos vasos sanguíneos y la coordinación de los procesos vasculares en la interfase materno-fetal garantizan un flujo sanguíneo adecuado en respuesta a la demanda metabólica del embrión³⁻⁵. Dichos eventos se encuentran regulados por numerosos factores de crecimiento, citoquinas y quemoquinas⁶. Por su parte, la decidualización implica la proliferación y diferenciación de fibroblastos del estroma endometrial en células deciduales. La decidua es un tejido transitorio que sostiene el desarrollo embrionario, regula la respuesta inmunitaria materna y controla la invasión del trofoblasto en el útero^{7,8}.

La interacción entre el trofoblasto y la decidua materna es fundamental para el éxito de la implantación y el desarrollo normal del embarazo. Se describió ampliamente que alteraciones en las funciones del trofoblasto están asociadas a patologías placentarias como la preeclampsia, la restricción del crecimiento intrauterino o las fallas implantatorias múltiples^{9,10}.

En los últimos años, la biología de los lípidos ha ido emergiendo como un área de significativo interés terapéutico gracias al conocimiento de la señalización molecular y fisiológica que estas moléculas desempeñan durante la gestación. En la interfase materno-fetal se establece un diálogo en el que participan mediadores lipídicos. En particular, el ácido lisofosfatídico (LPA), a través de la unión a receptores acoplados a la proteína G participa en eventos reproductivos como la espermatogénesis, la función sexual masculina, la función ovárica, la fecundación, el espaciamiento de los embriones, la implantación, la decidualización, el mantenimiento de la gestación, el parto y algunas patologías relacionadas con estos procesos¹¹⁻¹⁴. Además, a través

de la producción de quemoquinas inducidas por el LPA, las células del trofoblasto humano del primer trimestre regulan la angiogénesis de las células endoteliales y la activación del sistema inmune innato durante la gestación temprana¹⁵.

Hasta el momento, el rol más significativo del LPA en reproducción involucra la señalización mediada por el receptor LPA3 en la implantación del blastocisto en el endometrio materno. Se ha informado que ratones deficientes en los receptores LPA1 y LPA2 pueden reproducirse normalmente. Sin embargo, las hembras deficientes en LPA3 presentan un retardo en el inicio de la implantación, espaciamiento aberrante de los embriones en el tracto uterino, reducción en el tamaño de la camada y aumento en el peso de las crías¹⁶. Este fenotipo es intrínseco a los tejidos maternos, ya que la transferencia de embriones *wild type* a hembras deficientes en el receptor LPA3 (LPA3^{-/-}) no corrige los defectos descritos antes. Sin embargo, la transferencia de embriones LPA3^{-/-} a hembras *wild type* no genera dificultades en el proceso de implantación. Estos hallazgos sugieren que la vía de señalización del LPA modula la implantación embrionaria durante la gestación temprana en los mamíferos.

La enzima lisofosfolipasa-D (Lyso-PLD), también conocida como autotaxina, participa en la síntesis del LPA¹⁷. La actividad de Lyso-PLD se detecta en sangre periférica y se correlaciona fuertemente con la concentración de LPA circulante¹⁸. El grupo de Tokumura^{19,20} describió un aumento gradual en la actividad de la Lyso-PLD en el suero de mujeres a lo largo de la gestación. Este incremento en la actividad de la enzima es aún mayor en las gestantes con trabajo de parto, sugiriendo que el LPA podría participar en el mantenimiento del embarazo. El grupo de Iwasawa²¹ encontró que la placenta humana expresa Lyso-PLD en los tres trimestres del embarazo, predominantemente en las células del trofoblasto y que su expresión placentaria se incrementa a medida que avanza la gestación. En conjunto, estos hallazgos sugieren que el trofoblasto sería la fuente principal de LPA durante el embarazo. Cabe destacar que las pacientes con fallas repetidas en la implantación presentan menores niveles de expresión proteica de LPA3 en el endometrio²².

En nuestro laboratorio, estamos interesados en el rol que cumplen los mediadores lipídicos en la interfase materno-fetal. Previamente, describimos la participación del LPA y su receptor LPA3 en los procesos de remodelado vascular y decidualización en

la gestación temprana, sugiriendo que la señalización mediada por LPA participa en el desarrollo de la decidua y la neovascularización de los sitios de implantación^{23,24}. Además, observamos que el LPA, a través del LPA3, promueve la adquisición del fenotipo endovascular del trofoblasto humano de primer trimestre y la interacción con células endoteliales favoreciendo el remodelado vascular de la interfase materno-fetal^{25,26}. Estos mecanismos se dan en el marco de la regulación de las hormonas esteroideas estradiol y progesterona²⁷. Nuestros resultados, junto con los de otros autores, permiten postular al LPA3 como uno de los puntos de control del proceso de implantación embrionaria.

Para validar nuestras observaciones, decidimos investigar la relevancia del LPA3 en un modelo de implantación *in vivo*, utilizando como modelo experimental la rata preñada. Detectamos que la ablación farmacológica del receptor LPA3 en la ventana de implantación produce un espaciamiento aberrante de los embriones e incrementa el porcentaje de reabsorción embrionaria en los días 8 y 15 de gestación²⁸. En los sitios de implantación reabsorbidos observamos múltiples anomalías. En particular, hallamos una disminución en la longitud transversal de las arterias uterina y arcuata, los principales vasos que irrigan el útero, y una disminución en la expresión del mRNA de conocidos mediadores de la vascularización (IL-10, VEGF-A, VEGF-R1). El análisis de la microvasculatura indica que los sitios reabsorbidos presentan un menor número de vasos sanguíneos cuyas circunferencias son mayores. En los sitios de implantación reabsorbidos del día 8 y en las placentas del día 15 detectamos hemorragia, infiltración de células inmunes, depósitos de fibrina, extravasación eritrocitaria y desorganización de la arquitectura histológica.

Dado que el desarrollo de la placenta es un proceso continuo y dinámico con diferentes funciones durante la gestación, decidimos investigar el impacto de la falta de funcionalidad del receptor LPA3 en las placentas de rata a término. Estos estudios son relevantes considerando que se ha postulado que los cambios en el remodelado vascular sufren una regresión hacia el final del embarazo, siendo relevantes en el tercer trimestre previo al desencadenamiento del parto⁵. Por lo tanto, continuando con el abordaje del modelo *in vivo* descrito en los días 8 y 15 de preñez, proponemos como objetivo principal del presente trabajo profundizar el estudio de la importancia del receptor LPA3 en el desarrollo de la placenta a término.

MATERIALES Y MÉTODOS

Modelo experimental

Declaración ética

Los procedimientos experimentales fueron aprobados por el Comité de Cuidado de Animales del Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos (CEFYBO-CONICET) y por el Comité Institucional del Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) de la Facultad de Medicina (Universidad de Buenos Aires), número de permiso 2550/2010. Además, los experimentos se llevaron a cabo en conformidad con la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (NIH). Todos los animales fueron proporcionados por el bioterio de la Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires.

Animales

Utilizamos ratas adultas de la cepa Wistar de peso homogéneo (200-300 g), mantenidas en condiciones de temperatura (23-25°C) y ciclos de luz-oscuridad (12 horas de luz y 12 horas de oscuridad) constantes. Los animales recibieron alimento y agua *ad libitum*. Las hembras se pusieron en apareo con machos de la misma cepa y se verificó el estado de preñez mediante un extendido vaginal. Se observó en el microscopio óptico (aumento 100X) la presencia de espermatozoides, considerándose este como el primer día de gestación. La preñez en esta cepa de ratas dura 22 días en las condiciones de nuestro bioterio.

Las ratas preñadas se separaron del resto de los animales y se mantuvieron en las mismas condiciones hasta el momento de los tratamientos y del sacrificio.

Los tejidos provenientes de las hembras sacrificadas en el día 21 de gestación se utilizaron para la descripción morfológica de los ensayos macroscópicos y microscópicos.

Efecto de la administración intrauterina de DGPP sobre el desarrollo de la placenta a término

Se utilizó un modelo de inyección intrauterina de DGPP para investigar la participación del LPA y su receptor LPA3 en el desarrollo de la placenta a término en la rata, seguimos una estrategia farmacológica *in vivo*.

Durante la preñez temprana en la rata, el blastocisto alcanza la luz del útero entre los días 4 y 5 de gestación y la implantación ocurre durante la tarde-noche del día 5. Las hembras en el día 5 de

gestación recibieron por la mañana una dosis única intrauterina de DGPP, el antagonista selectivo del LPA3 (0,1 mg/kg, volumen final de inyección 2 µl), en el cuerno izquierdo. El cuerno derecho se inyectó con 2 µl de vehículo y se tomó como control. Las hembras fueron sacrificadas en el día 21 de gestación en una cámara saturada de dióxido de carbono seguido de dislocación cervical.

A continuación, se diagrama el protocolo de administración del DGPP (Fig. 1):

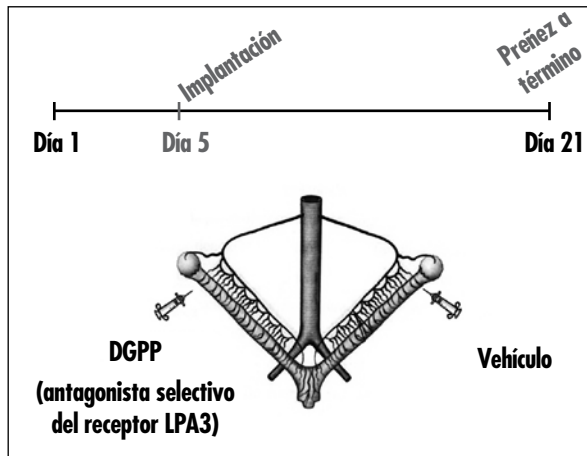


Figura 1: Protocolo de administración de DGPP.

Estudios macroscópicos

Los animales fueron sacrificados en el día 21 de preñez y, en los casos en que fue posible, se separó el útero de las placentas y los fetos. Sin embargo, en los casos en los que hubo reabsorción embrionaria no se pudo separar el feto de la placenta y, por lo tanto, se separó el útero de la unidad fetoplacentaria (UFP) completa. En todos los casos se tomaron fotografías, se registró el peso de los órganos y se contó el número de sitios de implantación normales y reabsorbidos.

Estudios microscópicos

En el caso de los sitios de implantación control y no reabsorbidos se extrajeron el útero, las deciduas y las placentas. En los sitios reabsorbidos se aislaron las UFP del útero y la decidua. Los tejidos se fijaron en paraformaldehído al 4% durante 18 horas a 4°C. Luego, se deshidrataron mediante sucesivos pasajes en alcoholes (desde 70% hasta 100%). Cada incubación se realizó por 18 horas a temperatura ambiente. Se efectuaron cortes de 4 µm con micrótopo (Leica RM 2125, Wetzlar, Alemania) y se montaron en portaobjetos xilanizados al 2%. Las secciones se tiñeron con hematoxilina-eosina durante 15 segundos para evaluar la morfología general del tejido e

identificar los tipos celulares presentes en él. Se utilizó un microscopio Nikon Eclipse 200 (NY, EE. UU.) para tomar las fotografías de los úteros, las placentas, las deciduas y las UFP.

Análisis estadístico de los datos

El análisis estadístico se realizó con el programa Infostat (Córdoba, Argentina). La comparación entre la varianza de los distintos grupos experimentales se efectuó mediante la prueba de ANOVA de un factor, seguida de una comparación múltiple de Tukey. Para el caso de dos tratamientos, se empleó la prueba de la *t* de Student. Los datos se expresaron como los valores medios \pm SEM (error estándar de la media). Las letras distintas corresponden a diferencias significativas entre los tratamientos cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Resultados previos de nuestro laboratorio sugieren que el LPA, a través del receptor LPA3, sería una señal pro-implantatoria que favorece los eventos fisiológicos que tienen lugar durante la ventana de implantación a través de la modulación de mediadores lipídicos²³. Posteriormente, describimos en un modelo de rata gestante *in vivo* el rol preponderante del receptor LPA3 en los procesos de vascularización y decidualización. En ese modelo, la ablación farmacológica del receptor LPA3 se llevó a cabo mediante la administración intrauterina del antagonista del receptor en el día 5 de preñez y las ratas fueron sacrificadas en los días 8 y 15 de gestación²⁸.

Continuando con el abordaje del modelo *in vivo*, decidimos profundizar el estudio de la importancia del receptor LPA3 en la placentación a término. Para ello, evaluamos en el día 21 de preñez parámetros macro (morfología y peso del útero, la placenta y la decidua) y microscópicos (estudios histológicos) tanto en los sitios de implantación provenientes del cuerno control como del cuerno tratado con DGPP.

Estudios macroscópicos

En primer lugar, se contó el número de sitios de implantación y se calculó el porcentaje de reabsorción embrionaria. En las condiciones de nuestro bioterio, la cepa Wistar presenta un 1% de reabsorción embrionaria espontánea. Si bien la administración de DGPP (0,1 mg/kg) no afectó el número de sitios de implantación en el cuerno tratado respecto del cuerno control, observamos

un aumento significativo del porcentaje de reabsorción embrionaria (Tabla 1, $p < 0,05$) y aberraciones en el espaciamiento de los embriones. En el cuerno tratado con DGPP observamos sitios de implantación reabsorbidos como sitios no reabsorbidos.

En la Figura 2 se observa el cuerno control con embriones de un tamaño acorde con su edad gestacional. Se pueden distinguir la placenta y el líquido amniótico de color claro contenido en las membranas fetales (Fig. 2A).

Sin embargo, en el cuerno tratado con DGPP se detecta la presencia de sitios de implantación reabsorbidos, extremadamente hemorrágicos, necrosados y de menor tamaño (Figura 2A, B y C) que se encuentran, en algunos casos, lindantes con sitios de implantación no reabsorbidos, cuya morfología, coloración y tamaño son semejantes a los sitios de implantación controles (Figura 2D).

Luego estudiamos el peso del útero, la placenta y la decidua provenientes del cuerno control y del cuerno inyectado con DGPP. En el caso de los sitios reabsorbidos no fue posible separar la placenta de los fetos y, por lo tanto, se pesaron

las UFP. En el caso de los sitios no reabsorbidos y de los sitios control, las placentas y las deciduas se separaron y pesaron (Fig. 3).

Observamos una disminución significativa en el peso del útero, la placenta y la decidua en los sitios reabsorbidos del cuerno tratado respecto de los sitios de implantación provenientes del cuerno control y de los sitios no reabsorbidos (véase Figura 3; $p < 0,05$).

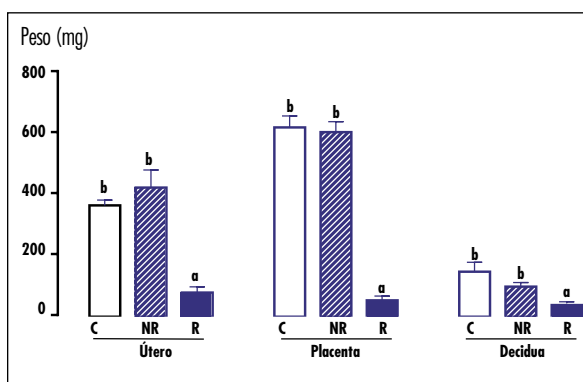


Figura 3: Efecto de la administración intrauterina de DGPP sobre el peso de los úteros, las deciduas y las placentas provenientes del cuerno tratado y control de hembras en el día 21 de preñez. Las hembras en el día 5 de gestación recibieron, por la mañana, 2 µl de DGPP (0,1 mg/kg) en el cuerno uterino izquierdo y 2 µl de vehículo en el cuerno uterino derecho. Las hembras se sacrificaron en el día 21 de gestación ($n = 4-6$). Peso (mg) de los úteros, placentas y deciduas provenientes de sitios de implantación reabsorbidos (R) y no reabsorbidos (NR) de los cuernos tratados con DGPP y de los cuernos control (C). Los resultados representan la media \pm SEM ($n = 5$). Las letras distintas determinan diferencias significativas entre los tratamientos con $p < 0,05$ (ANOVA de un factor seguido por un análisis a posteriori de Tukey).

Día 21 de gestación	N° de sitios de implantación	Reabsorción embrionaria (%)
Cuerno de control	5 \pm 2	1 \pm 0,2
Cuerno con DGPP	5 \pm 2	68 \pm 0,5

Tabla 1: Número de sitios de implantación y porcentaje de reabsorción embrionaria en el día 21 de gestación.

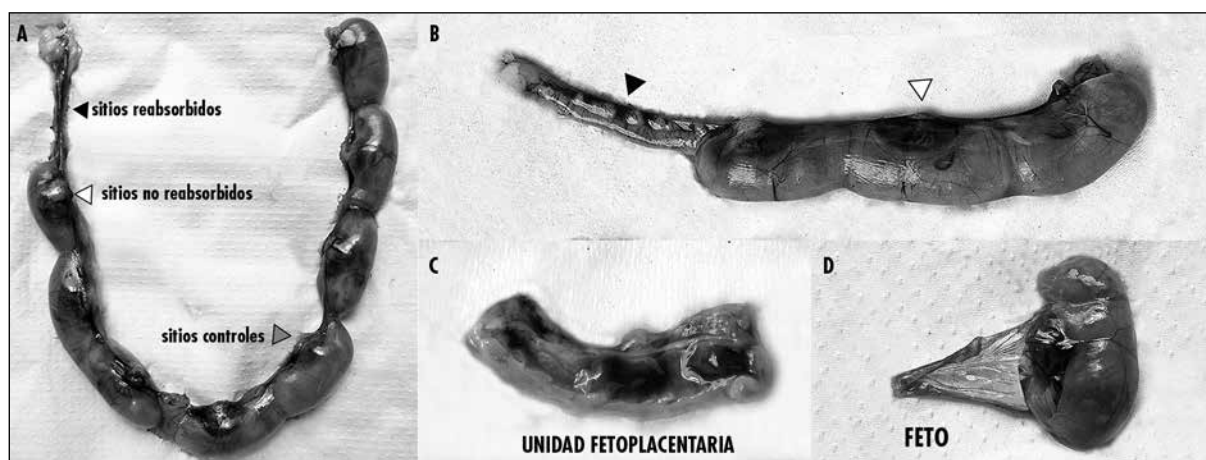


Figura 2: Efecto de la administración intrauterina de DGPP en el día 5 de preñez sobre el desarrollo de la placenta en hembras sacrificadas en el día 21 de gestación. Las hembras en el día 5 de gestación recibieron, por la mañana, 2 µl de DGPP (0,1 mg/kg) en el cuerno uterino izquierdo y 2 µl de vehículo en el cuerno uterino derecho. Las hembras se sacrificaron en el día 21 de gestación ($n = 4-6$). **A)** Vista panorámica de los cuernos uterinos. Las flechas negras indican zonas de reabsorción embrionaria. Las flechas blancas muestran los sitios de implantación de los embriones no reabsorbidos y las flechas grises representan embriones del cuerno de control. **B)** Vista con mayor aumento de los embriones reabsorbidos y no reabsorbidos presentes en el cuerno inyectado con DGPP. Las flechas negras indican los sitios de implantación con embriones reabsorbidos. Las flechas blancas indican embriones no reabsorbidos. **C)** Detalle donde se muestra la unidad fetoplacentaria (UFP) de un sitio reabsorbido. **D)** Feto presente en un sitio no reabsorbido, cuya morfología es semejante al embrión del cuerno control.

En conjunto, estos resultados y los anteriormente descriptos demuestran que los efectos por la delección farmacológica del receptor LPA3 no son transitorios, sino que se mantienen y evidencian tanto en las etapas más tempranas (días 8 y 15 de gestación) como en las tardías (día 21) a lo largo de la preñez en la rata.

Estudios microscópicos

Dado que observamos que el receptor LPA3 participa en los eventos que determinan el espaciamento de los embriones y la reabsorción embrionaria, realizamos un estudio acerca de la histología de los tejidos descriptos previamente.

En primer lugar, analizamos los cortes histológicos de los úteros (Fig. 4). En este caso, no se observaron diferencias entre los úteros provenientes del cuerno control (Fig. 4A) respecto de los sitios de implantación no reabsorbidos (Fig. 4B) y de los sitios reabsorbidos (Fig. 4C) provenientes del cuerno inyectado con DGPP. En los tres casos, la arquitectura histológica del tejido se mantuvo conservada y se observaron las tres capas típicas del útero gestante: endometrio, decidua, miometrio y las capas musculares (circular y longitudinal).

Cuando analizamos histológicamente la morfología de las placentas observamos diferencias entre aquellas provenientes del cuerno uterino inyectado con DGPP y los tejidos placentarios provenientes del cuerno control. Es importante mencionar en este punto que en el caso de los sitios reabsorbidos se procedió a fijar la UFP completa ya que, debido al avance del proceso de reabsorción, no fue posible separar el feto de la placenta.

En la Figura 5A se observa, en las placentas provenientes del cuerno control una arquitectura conservada del tejido donde se distinguen las tres zonas características de la placenta de rata a tér-

mino: la decidua basal que contiene las arterias espiraladas, las células gigantes del trofoblasto ubicadas en la zona basal y el laberinto, zona de intercambio entre la sangre materna y la fetal.

En el caso de las placentas correspondientes a los sitios no reabsorbidos presentes en los cuernos inyectados con DGPP, observamos un engrosamiento de la zona basal con un incremento notable en la cantidad de células trofoblásticas gigantes y de glucógeno (Fig. 5B). Además, distinguimos un aumento importante de la extravasación eritrocitaria presente en la decidua basal (Fig. 5C). La zona basal es rica en células de glucógeno que constituyen una importante fuente de lípidos y azúcares, lo que sugiere que esta alteración podría denotar una respuesta del tejido frente a una injuria con el fin de continuar supliendo los nutrientes necesarios para el desarrollo y crecimiento del embrión.

Cuando estudiamos la morfología tisular de las UFP provenientes de sitios reabsorbidos en el cuerno tratado con DGPP (Fig. 5D), observamos la pérdida completa de la arquitectura típica placentaria. No fue posible distinguir las tres zonas características de la placenta de rata (decidua basal, zona basal y laberinto). En este caso, las placentas muestran depósitos de fibrina y núcleos picnóticos indicando signos de muerte celular (Fig. 5E). Estas características se ven acompañadas por una infiltración de neutrófilos y extravasación eritrocitaria (Fig. 5F).

La decidua proveniente del cuerno control presenta una morfología acorde con su edad gestacional (Fig. 6A). Al estudiar las deciduas provenientes del cuerno tratado con DGPP, observamos que presentan signos de daño tisular y una coloración y forma alteradas respecto de las deciduas controles (Fig. 6B y C).

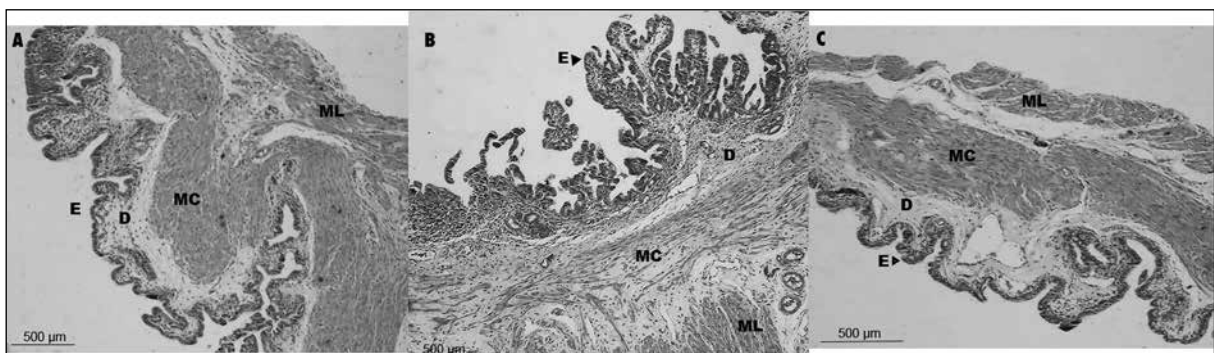


Figura 4: Efecto de la administración intrauterina de DGPP sobre la histología del útero. Las hembras en el día 5 de gestación recibieron, por la mañana, 2 µl de DGPP (0,1 mg/kg) en el cuerno uterino izquierdo y 2 µl de vehículo en el cuerno uterino derecho. Las hembras se sacrificaron en el día 21 de gestación ($n = 4-6$). Se muestran cortes transversales de úteros teñidos con hematoxilina y eosina provenientes de sitios de implantación que corresponden a embriones control (A), embriones no reabsorbidos (B) y embriones reabsorbidos (C). E: endometrio, D: decidua, MC: miometrio circular, ML: miometrio longitudinal.

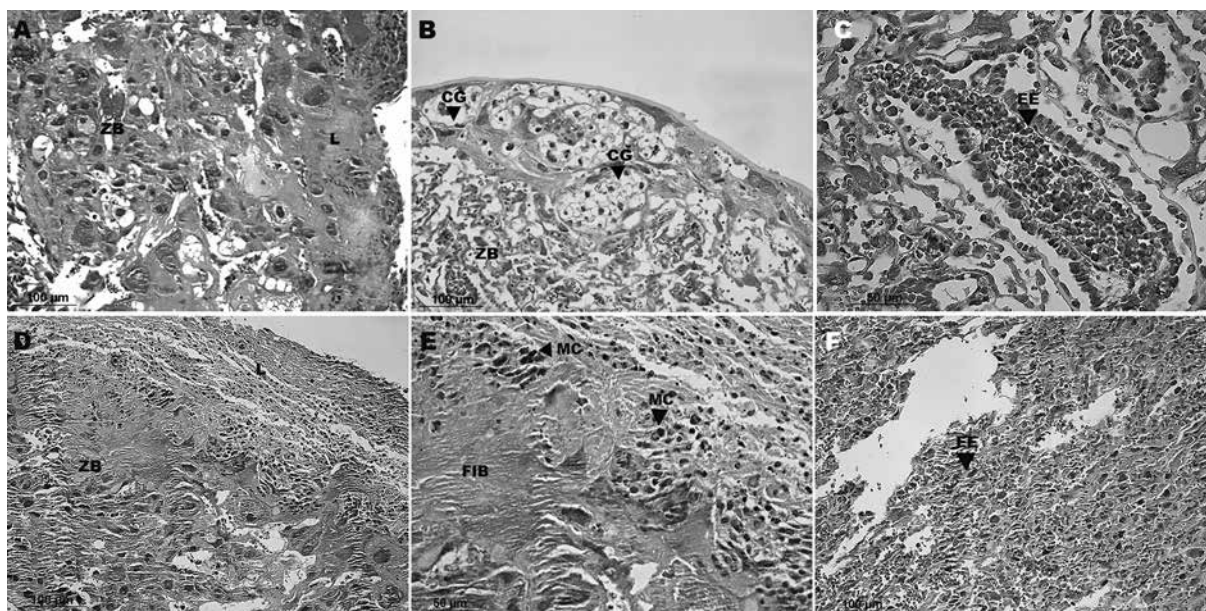


Figura 5: Efecto de la administración intrauterina de DGPP sobre la histología de la placenta. Las hembras en el día 5 de gestación recibieron, por la mañana, 2 μ l de DGPP (0,1 mg/kg) en el cuerno uterino izquierdo y 2 μ l de vehículo en el cuerno uterino derecho. Las hembras se sacrificaron en el día 21 de gestación ($n = 4-6$). Se muestran cortes transversales de placentas teñidas con hematoxilina y eosina provenientes de sitios de implantación que corresponden a embriones control (**A**), embriones no reabsorbidos (**B** y **C**) y embriones reabsorbidos (**D**, **E** y **F**). L: laberinto, ZB: zona basal, CG: células de glucógeno, FIB: zona de fibrinólisis, MC: muerte celular, EE: extravasación eritrocitaria.

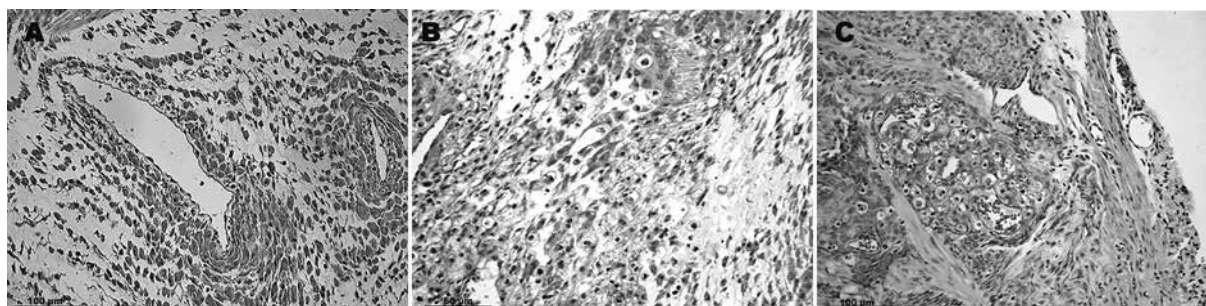


Figura 6: Efecto de la administración intrauterina de DGPP sobre la histología de la decidua. Las hembras en el día 5 de gestación recibieron, por la mañana, 2 μ l de DGPP (0,1 mg/kg) en el cuerno uterino izquierdo y 2 μ l de vehículo en el cuerno uterino derecho. Las hembras se sacrificaron en el día 21 de gestación ($n = 4-6$). Se muestran cortes transversales de deciduas teñidas con hematoxilina y eosina provenientes de sitios de implantación que corresponden a embriones control (**A**), embriones no reabsorbidos (**B**) y embriones reabsorbidos (**C**).

DISCUSIÓN

El estudio de los factores involucrados en el éxito de la gestación temprana cobra relevancia si se tiene en cuenta que, a nivel mundial, el 15% de las parejas en edad reproductiva se enfrentan con el riesgo de no poder concebir²⁹ y que en cada ciclo existe solamente un 30% de posibilidad de embarazo. Además, sólo el 50% de las gestaciones sobrepasa las 20 semanas de gestación³⁰. En la actualidad existe un vacío respecto a la terapéutica aplicable en las fallas en la implantación y a los abortos recurrentes, las cuales se asocian no solamente con pérdidas tempranas del embarazo, sino con patologías obstétricas que aparecen más tardíamente.

El blastocisto participa del primer contacto de carácter físico y fisiológico con el útero materno que dará inicio a la implantación³¹. La invasión del trofoblasto en el endometrio involucra el remodelado de las arterias uterinas con el fin de establecer una adecuada perfusión uteroplacentaria. Se informó que deficiencias en esos procesos afectan la implantación y la placentación comprometiendo el avance de la gestación^{16,32,33}. En particular, se conoce que hay una correlación entre las alteraciones vasculares durante la implantación y las patologías placentarias que aparecen temprano en la gestación, como las fallas implantatorias o el aborto recurrente y otras que aparecen más avanzado

el embarazo como la preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino^{34,35}.

Nuestro laboratorio investiga el rol de lípidos bioactivos, como el LPA, en la interfase materno-fetal durante las etapas tempranas de la gestación en distintos modelos experimentales. Dado que el estudio de la implantación es limitado en seres humanos debido a razones éticas, en este trabajo utilizamos el modelo de rata preñada. Si bien existen diferencias en los procesos fisiológicos entre las especies, la rata presenta similitudes con el embarazo humano en lo que se refiere al proceso de invasión del citotrofoblasto y al remodelado vascular³⁶. Además, la rata al igual que el hombre presenta un desarrollo hemocoriónico altamente invasivo³⁷ de la placenta. Por lo tanto, la implementación de animales de laboratorio constituye un modelo de estudio valioso para el diseño de estrategias *in vitro* e *in vivo* a fin de descifrar los eventos moleculares y fisiológicos que regulan los procesos de decidualización, remodelado vascular y placentación.

En este sentido, previamente demostramos, en un modelo de implantación *in vitro*, que el LPA actúa como una molécula proimplantatoria en la interfase materno-fetal. La unión del LPA a su receptor LPA3 desencadena cascadas de señalización que regulan tanto el sistema endocanabinoide como las prostaglandinas en el útero de rata, lo que favorece la decidualización y el remodelado de la vasculatura en la ventana de implantación²³.

Sobre la base de los resultados obtenidos *in vitro*, decidimos poner a punto un diseño experimental *in vivo* que nos permitiera analizar la participación del LPA endógeno y el receptor LPA3 en los procesos que se desencadenan en el inicio de la implantación y que repercutirán en las etapas más tardías de la gestación (días 8, 15 y 21 de preñez).

Previamente describimos que el tratamiento con DGPP produce fallas en la decidualización y en el desarrollo temprano de la placenta (días 8 y 15 de gestación). A su vez, dichos efectos deletéreos se asocian a anomalías en la macrovasculatura y la microvasculatura que irriga los cuernos uterinos²⁸. Por lo tanto, en el presente trabajo nos propusimos investigar las etapas más avanzadas del desarrollo placentario. Para ello, las hembras fueron sacrificadas luego de la administración de DGPP en el día 21 de gestación y se realizaron las determinaciones microscópicas y macroscópicas que se detallan en la sección de Materiales y métodos.

Los resultados obtenidos demuestran que el receptor LPA3 participa en el desarrollo de la placenta. Así, la producción endógena de LPA estaría involucrada en la formación de la decidua y en la posterior maduración placentaria. Estos procesos están estrechamente ligados al remodelado de las arterias espiraladas en la interfase materno-fetal. Por otra parte, observamos que el LPA induce la adquisición del fenotipo endovascular del trofoblasto humano del primer trimestre y la interacción entre el trofoblasto endovascular y las células endoteliales promoviendo las adaptaciones vasculares^{25,27}. Por lo tanto, los resultados presentados en este trabajo refuerzan la importancia de la señalización del LPA a través del receptor LPA3 en el desarrollo placentario y en la diferenciación vascular del trofoblasto en la interfase materno-fetal durante el primer trimestre.

Las características observadas en el modelo de implantación *in vivo* son similares a las descritas previamente en las hembras *knock out* para el LPA3 (LPA3^{-/-})¹⁶. Las hembras LPA3^{-/-} presentan una reducción significativa del tamaño y el número de fetos a término, lo que se atribuye a un retardo en el inicio de la implantación y a alteraciones en el espaciamiento de los embriones a lo largo del cuerno uterino. Así, las evidencias moleculares provistas por el grupo de Ye et al., junto con las evidencias farmacológicas detalladas en el presente trabajo de investigación, sugieren que el receptor LPA3 sería el subtipo del receptor de LPA con una función preponderante en la implantación embrionaria. El hecho de que el DGPP desencadene procesos de reabsorción embrionaria señala que el LPA3 está involucrado en los procesos de remodelado vascular y decidualización del estroma endometrial, que son fundamentales y determinantes en el desarrollo normal del embrión y la placenta.

El LPA3 se expresa en el epitelio luminal del útero²³, la primera barrera de contacto con el trofoectodermo del blastocisto. Dado que el número de sitios de implantación no se modifica por el tratamiento con DGPP, podemos asegurar que la ablación farmacológica del LPA3 tiene consecuencias en los eventos que se producen una vez que ha comenzado la invasión del trofoblasto en el estroma materno. Por tal motivo, proponemos que los efectos del DGPP sobre la implantación podrían deberse, al menos en parte, a la contribución del LPA3 expresado en los tejidos maternos. Si bien no hemos caracterizado la expresión del

LPA3 en los embriones de rata, se describió que estos no expresan el mRNA del LPA3, reforzando la idea de que el efecto del DGPP se debería, probablemente, a su antagonismo sobre los receptores LPA3 localizados en el útero materno. Sin embargo, la línea HTR-8/SVneo de trofoblasto humano de primer trimestre expresa LPA3 y hemos informado que el LPA regula funciones cruciales del trofoblasto²⁵. Por lo tanto, no podemos descartar la participación de receptores LPA3 que se encuentren expresados en la placenta de rata sobre los defectos en el proceso de implantación descritos anteriormente. En consecuencia, la reabsorción embrionaria desencadenada por el DGPP podría deberse a fallas en la decidualización y posterior placentación.

Evidencias experimentales en mujeres embarazadas refuerzan nuestras observaciones y ponen de manifiesto la importancia de la señalización LPA-LPA3 en el establecimiento de la gestación también en los seres humanos. La Lyso-PLD, la principal enzima descrita hasta ahora como responsable de la síntesis de LPA, se expresa en el trofoblasto placentario en los tres trimestres del embarazo²¹. Además, la actividad de esta enzima y la concentración plasmática de LPA aumentan conforme avanza la gestación, y vuelven a niveles similares a los de las mujeres no gestantes luego del alumbramiento de la placenta^{19,20}. Se postula que la principal fuente de LPA durante la gestación sería el trofoblasto placentario. Por otro lado, Wei et al.³⁸ describieron una disminución en los niveles de LPA3 durante la ventana de implantación en el endometrio proveniente de mujeres embarazadas con endometriosis. Esta patología está asociada con una tasa mayor de infertilidad que afecta al 5-10% de las mujeres en edad reproductiva³⁹. Además, se observó que la expresión endometrial de LPA3 se encuentra disminuida en las mujeres que presentan fallas implantatorias múltiples luego de ser sometidas a un proceso de fecundación *in vitro*²².

La invasión del endometrio materno por el trofoblasto es uno de los eventos que ocurren al comienzo de la gestación y es fundamental para su éxito. Se informó que fallas durante este proceso contribuyen a diferentes complicaciones obstétricas como el aborto recurrente, la preeclampsia y la placenta acreta^{9,10}. Aunque numerosos factores han sido implicados en el control de la preñez temprana, los mecanismos moleculares responsables de la invasión embrionaria en los seres humanos permanecen sin conocerse.

En particular, hace ya varios años que se están buscando marcadores relacionados con estos procesos debido a su potencial valor como blancos terapéuticos^{40,41}. Es posible que el uso de fármacos que regulen las vías de señalización que desencadenan moléculas lipídicas se transformen en herramientas terapéuticas útiles para el tratamiento de fallas en el proceso de implantación, lo que redundará en el mejoramiento de la tasa de preñez. Los receptores de LPA parecen ser blancos interesantes para la industria farmacéutica, como queda demostrado con el compuesto BMS-986020⁴² (Bristol Myers, fase clínica II, NCT01766817), utilizado como antagonista del receptor LPA1 para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Además, el laboratorio Sanofi comercializa el compuesto SAR100842⁴³ (fase clínica II, NCT01651143), utilizado como antagonista de los receptores LPA1/LPA3 para el tratamiento de la esclerosis sistémica.

Los conocimientos que se desprenden de las investigaciones sobre el impacto genético y ambiental en la invasión del trofoblasto y el remodelado de las arterias espiraladas en la rata son relevantes en el estudio de otras especies, incluida la humana. Tanto el desarrollo de la placenta humana como su función se hallan regulados por factores maternos⁴⁴. La rata es un modelo experimental que permite estudiar la progresión de una patología obstétrica determinada y los mecanismos que subyacen a la disfunción placentaria. Sin embargo, cabe destacar que la interpretación de los resultados obtenidos debido a alteraciones durante la preñez en la rata puede diferir de lo que sucede en los seres humanos. Estas discrepancias radican principalmente en que la rata, a diferencia del hombre, es una especie múltipara y, por lo tanto, tiene la ventaja de asegurarse que al menos una de sus crías sobrevivirá a los cambios ambientales o a una patología. En estas especies, es posible evadir diferentes tipos de obstáculos redireccionando los nutrientes a un número menor de embriones implantados cuyos trofoectodermos participarán en el desarrollo de la placenta⁴⁵.

Esta situación refleja la importancia de conocer los mecanismos moleculares y fisiológicos que regulan el diálogo en la interfase materno-fetal durante el proceso de implantación, dada la complejidad del abordaje del estudio del aborto recurrente y de otras patologías obstétricas.

REFERENCIAS

- Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update* 2015;21(4):411-26.
- Kassebaum NJ, López AD, Murray CJ, Lozano R. A comparison of maternal mortality estimates from GBD 2013 and WHO. *Lancet* 2014;384(9961):2209-10.
- Torrey DS, Leavenworth J, Chang M, Maheshwari V, Groesch K, Ball ER, Torrey RJ. Angiogenesis in implantation. *J Assist Reprod Genet* 2007;24(7):303-15.
- Shimizu T, Hoshino Y, Miyazaki H, Sato E. Angiogenesis and microvasculature in the female reproductive organs: physiological and pathological implications. *Curr Pharm Des* 2012;18(3):303-9.
- Whitley GS, Cartwright JE. Cellular and molecular regulation of spiral artery remodelling: lessons from the cardiovascular field. *Placenta* 2010;31(6):465-74.
- Blois SM, Klapp BF, Barrientos G. Decidualization and angiogenesis in early pregnancy: unravelling the functions of DC and NK cells. *J Reprod Immunol* 2011;88(2):86-92.
- Dey SK, Lim H, Das SK, Reese J, Paria BC, Daikoku T, Wang H. Molecular cues to implantation. *Endocr Rev* 2004;25(3):341-73.
- Fonseca BM, Correia-da-Silva G, Teixeira NA. The rat as an animal model for fetoplacental development: a reappraisal of the post-implantation period. *Reprod Biol* 2012;12(2):97-118.
- Stegers EA, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376(9741):631-44.
- Bashiri A, Agarwei A, Harlev A. Recurrent pregnancy loss. *Springer*; 2016:3-18.
- Kobayashi T, Yamano S, Murayama S, Ishikawa H, Tokumura A, Aono T. Effect of lysophosphatidic acid on the pre-implantation development of mouse embryos. *FEBS Lett* 1994;351(1):38-40.
- Kunikata K, Yamano S, Tokumura A, Aono T. Effect of lysophosphatidic acid on the ovum transport in mouse oviducts. *Life Sci* 1999;65(8):833-40.
- Tokumura A, Yamano S, Aono T, Fukuzawa K. Lysophosphatidic acids produced by lysophospholipase D in mammalian serum and body fluid. *Ann N Y Acad Sci* 2000;905:347-50.
- Ye X. Lysophospholipid signaling in the function and pathology of the reproductive system. *Hum Reprod Update* 2008;14(5):519-36.
- Chen SU, Chou CH, Chao KH, Lee H, Lin CW, Lu HF, Yang YS. Lysophosphatidic acid up-regulates expression of growth-regulated oncogene-alpha, interleukin-8, and monocyte chemoattractant protein-1 in human first-trimester trophoblasts: possible roles in angiogenesis and immune regulation. *Endocrinology* 2010;151(1):369-79.
- Ye X, Hama K, Contos JJ, Anliker B, Inoue A, Skinner MK, et al. LPA3-mediated lysophosphatidic acid signalling in embryo implantation and spacing. *Nature* 2005;435(7038):104-8.
- Aoki J, Inoue A, Okudaira S. Two pathways for lysophosphatidic acid production. *Biochem Biophys Acta* 2008;1781(9):513-8.
- Watanabe N, Ikeda H, Nakamura K, Ohkawa R, Kume Y, Tomiya T, et al. Plasma lysophosphatidic acid level and serum autotaxin activity are increased in liver injury in rats in relation to its severity. *Life Sci* 2007;81(12):1009-15.
- Tokumura A, Kanaya Y, Miyake M, Yamano S, Irahara M, Fukuzawa K. Increased production of bioactive lysophosphatidic acid by serum lysophospholipase D in human pregnancy. *Biol Reprod* 2002;67(5):1386-92.
- Tokumura A, Majima E, Kariya Y, Tominaga K, Kogure K, Yasuda K, Fukuzawa K. Identification of human plasma lysophospholipase D, a lysophosphatidic acid-producing enzyme, as autotaxin, a multifunctional phosphodiesterase. *J Biol Chem* 2002;277(42):39436-42.
- Iwasawa Y, Fujii T, Nagamatsu T, Kawana K, Okudaira S, Miura S, et al. Expression of autotaxin, an ectoenzyme that produces lysophosphatidic acid human placenta. *Am J Reprod Immunol* 2009;62(2):90-5.
- Achache H, Tsafir A, Prus D, Reich R, Revel A. Defective endometrial prostaglandin synthesis identified in patients with repeated implantation failure undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010;94(4):1271-8.
- Sordelli MS, Beltrame JS, Cella M, Gervasi MG, Pérez Martínez S, Burdet J, et al. Interaction between lysophosphatidic acid, prostaglandins and the endocannabinoid system during the window of implantation in the rat uterus. *PLoS One* 2012;7(9):e46059.
- Beltrame JS, Sordelli MS, Cella M, Pérez Martínez S, Franchi AM, Ribeiro ML. Lysophosphatidic acid increases the production of pivotal mediators of decidualization and vascularization in the rat uterus. *Placenta* 2013;34(9):751-6.
- Beltrame JS, Sordelli MS, Cañumil VA, Franchi AM, Ribeiro ML. Lysophosphatidic acid-triggered pathways promote the acquisition of trophoblast endovascular phenotype in vitro. *J Cell Biochem* 2018;119(1):758-72.
- Beltrame JS, Scotti L, Sordelli MS, Cañumil VA, Franchi AM, Parborell F, Ribeiro ML. Lysophosphatidic acid induces the crosstalk between the endovascular human trophoblast and endothelial cells in vitro. *J Cell Physiol* 2019;234(5):6274-85.
- Beltrame JS, Sordelli MS, Cañumil VA, Alonso CAI, Pérez Martínez S, Ribeiro ML. Steroid hormones induce in vitro human first trimester trophoblast tubulogenesis by the lysophosphatidic acid pathway. *Mol Cell Endocrinol* 2018;478:126-32.
- Sordelli MS, Beltrame JS, Zotta E, Gómez N, Dmytrenko G, Sales ME, et al. Endogenous lysophosphatidic acid participates in vascularisation and decidualisation at the maternal-fetal interface in the rat. *Reprod Fertil Dev* 2017;11(1):2112-26.
- Zhang S, Lin H, Kong S, Wang S, Wang H, Wang H, Armant DR. Physiological and molecular determinants of embryo implantation. *Mol Aspects Med* 2013;34(5):939-80.
- Norwitz ER, Schust DJ, Fisher SJ. Implantation and the survival of early pregnancy. *N Engl J Med* 2001;345(19):1400-8.
- Wang H, Dey SK. Roadmap to embryo implantation: clues from mouse models. *Nat Rev Genet* 2006;7(3):185-99.
- Song H, Lim H, Paria BC, Matsumoto H, Swift LL, Morrow J, et al. Cytosolic phospholipase A2alpha is crucial [correction of A2alpha deficiency is crucial] for 'on-time' embryo implantation that directs subsequent development. *Development* 2002;129(12):2879-89.
- Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;340(23):1796-9.
- Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta* 2009;30(6):473-82.
- Ball E, Bulmer JN, Ayis S, Lyall F, Robson SC. Late sporadic miscarriage is associated with abnormalities in spiral artery transformation and trophoblast invasion. *J Pathol* 2006;208(4):535-42.
- Soares MJ, Chakraborty D, Kubota K, Renaud SJ, Rumi MA. Adaptive mechanisms controlling uterine spiral artery remodeling during the establishment of pregnancy. *Int J Dev Biol* 2014;58(2-4):211-7.

37. Pijnenborg R, Vercruysse L, Brosens I. Deep placentation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25(3):273-85.
38. Wei Q, St Clair JB, Fu T, Stratton P, Nieman LK. Reduced expression of biomarkers associated with the implantation window in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2009;91(5):1686-91.
39. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009;360(3):268-79.
40. Hyde KJ, Schust DJ. Genetic considerations in recurrent pregnancy loss. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5(3):a023119.
41. Lee SK, Na BJ, Kim JY, Hur SE, Lee M, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Determination of clinical cellular immune markers in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2013;70(5):398-411.
42. Palmer SM, Snyder L, Todd JL, Soule B, Christian R, Anstrom K, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial of BMS-986020, a Lysophosphatidic Acid Receptor Antagonist for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2018;154(5):1061-9.
43. Allanore Y, Distler O, Jagerschmidt A, Illiano S, Ledein L, Boitier E, et al. Lysophosphatidic Acid Receptor 1 Antagonist SAR100842 for Patients with Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: A Double-Blind, Randomized, Eight-Week Placebo-Controlled Study Followed by a Sixteen-Week Open-Label Extension Study. *Arthritis Rheumatol* 2018;70(10):1634-43.
44. Myatt L. Placental adaptive responses and fetal programming. *J Physiol* 2006;572(Pt 1):25-30.
45. Soares MJ, Chakraborty D, Karim Rumi MA, Konno T, Renaud ST. Rat placentation: an experimental model for investigating the hemochorial maternal-fetal interface. *Placenta* 2012;33(4):233-43.

ACTUALIZACIÓN

Microbiota, obesidad y dieta

Microbiota, obesity and diet

Fiorella Sabrina Belforte y Alberto Penas Steinhardt

Laboratorio de Genómica Computacional, Departamento de Ciencias Básicas, Universidad Nacional de Luján, Luján, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Alberto Penas Steinhardt

E-mail: pufetin@gmail.com

Correspondencia: Ruta 5 y Avenida Constitución - (6700) Luján, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Recibido: 20/9/2018 Aceptado: 19/11/2018

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Resumen

En las últimas décadas, la prevalencia de la obesidad y de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se ha incrementado en todo el mundo. Los informes más recientes de la International Diabetes Federation (IDF, Federación Internacional de Diabetes) indican que no solo aumentará la prevalencia de estos trastornos metabólicos en el mundo, sino que se está acelerando su velocidad de aparición. Según su último informe de 2017, se estima que hay 425 millones de personas afectadas por DM2 en el mundo y se proyecta que, para 2045, serán 619 millones las personas diabéticas. La presencia de un estado inflamatorio crónico y subclínico se ha asociado con obesidad, resistencia a la insulina y síndrome metabólico. Los estudios en modelos con animales y en seres humanos demostraron cambios en la respuesta inmunitaria innata involucrados en la patogenia de estos trastornos.

La microbiota humana es el conjunto de microorganismos que viven asociados a distintas partes del cuerpo; en la mayoría de los casos, es una relación simbiótica del comensal con el hospedador. Se comprobó una relación directa entre la disbiosis de las comunidades microbianas y numerosas afecciones, como obesidad, DM2, enfermedades inflamatorias intestinales, cánceres de colon y gástrico, entre otras. El microbioma humano se ve afectado por diversos factores ambientales, como el estilo de vida, la dieta, el uso de antibióticos y el genotipo del hospedador. Por ello, la comprensión de la plasticidad de la microbiota intestinal y su alta sensibilidad de respuesta a los cambios en la dieta y otras influencias ambientales es un campo de amplio estudio actual en todo el mundo.

Palabras clave: microbiota, microbioma, metagenómica, obesidad.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2019; Vol. XXVI N° 1 Enero - junio de 2019: 11-17

Abstract

In recent decades, the prevalence of obesity and diabetes mellitus type 2 (DM2) has increased throughout the world. The latest reports from the International Diabetes Federation (IDF) point out that not only the prevalence of such metabolic disorders will increase in the world, but its speed of appearance is accelerating. In its last report 2017 it is estimated at 425 million people affected by DM2 worldwide and it is projected by 2045, there will be 619 million diabetic people. The presence of a chronic and subclinical inflammatory state has been associated with obesity, insulin resistance and metabolic syndrome. Studies conducted in animal models and humans have shown changes in the innate immune response involved in the pathogenesis of these metabolic disorders.

The human microbiota is the set of microorganisms that live associated to different parts of the body, establishing the majority of the cases a symbiotic relationship with the host. A direct relationship has been found between the dysbiosis of the microbial communities and numerous diseases, including obesity, DM2, inflammatory bowel diseases, colon and gastric cancers, among others. The human microbiome is affected by environmental factors, such as lifestyle, diet, the use of antibiotics and the genotype of the host. It is for this reason that understanding the plasticity of the gut microbiota and its high sensitivity in response to changes in diet and other environmental influences, is a field of broad current study worldwide.

Key words: microbiota, microbiome, metagenomics, obesity.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2019; Vol. XXVI N° 1 Enero - junio de 2019: 11-17